

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

***“TASA DE EFECTIVIDAD DE VARENICLINA EN  
CESACIÓN DE FUMADO EN PACIENTES REFERIDOS A  
LA CLÍNICA DE CESACIÓN DE FUMADO DEL HOSPITAL  
SAN JUAN DE DIOS DE OCTUBRE 2015 A JUNIO 2018”***

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del  
Programa de Estudios de Posgrado en Neumología para  
optar al grado y título de Especialista en Neumología

SUSTENTANTE

Benjamín Ramírez Cisneros

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica  
2020

## **DEDICATORIA**

El presente trabajo está dedicado a mi familia y a Tommy, que gracias a ellos este trabajo pudo ser una realidad.

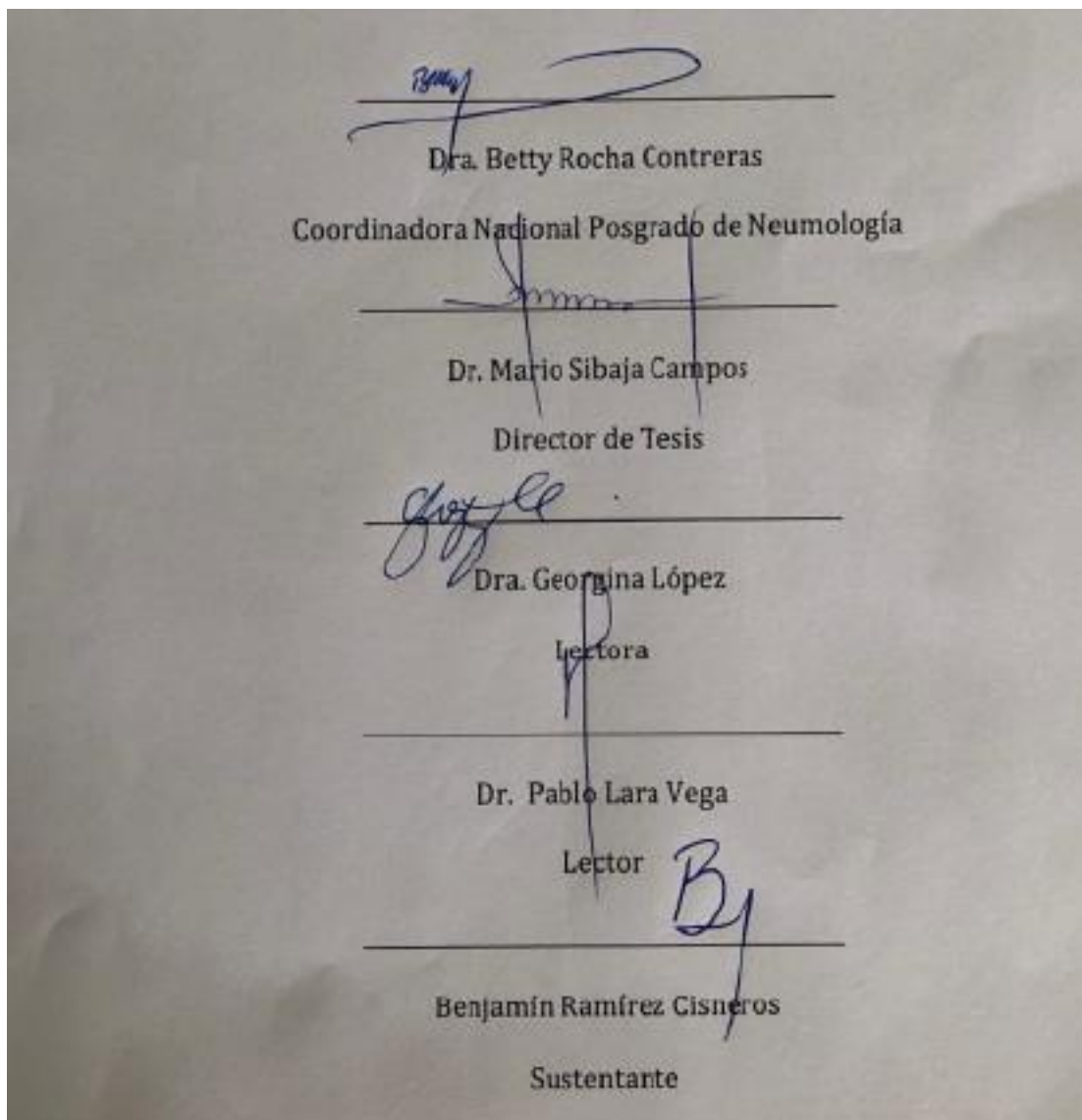
## **AGRADECIMIENTOS**

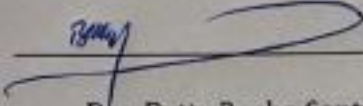
Un agradecimiento especial a la clínica y equipo multidisciplinario de Cesación de Fumado del Hospital San Juan de Dios y al servicio de Neumología del Hospital San Juan de Dios por su colaboración invaluable en este trabajo, sin ellos no hubiese sido posible este proyecto.

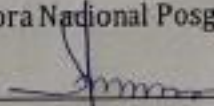
---

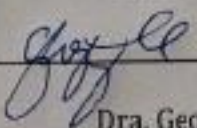
---

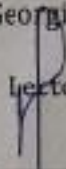
“Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Neumología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Neumología”

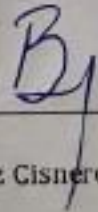


  
Dra. Betty Rocha Contreras  
Coordinadora Nacional Posgrado de Neumología

  
Dr. Mario Sibaja Campos  
Director de Tesis

  
Dra. Georgina López  
Lectora

  
Dr. Pablo Lara Vega  
Lector

  
Benjamín Ramírez Cisneros  
Sustentante

## Contenido

|  |    |
|--|----|
| DEDICATORIA.....                                   | 2  |
| AGRADECIMIENTOS.....                               | 3  |
| RESUMEN .....                                      | 5  |
| LISTA DE TABLAS y FIGURAS .....                    | 7  |
| LISTA DE ABREVIATURAS.....                         | 8  |
| CAPÍTULO 1 Introducción y marco teórico.....       | 10 |
| CAPÍTULO 2 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....          | 24 |
| Objetivo general .....                             | 25 |
| Objetivos específicos.....                         | 25 |
| CAPÍTULO 3 DISEÑO METODOLÓGICO .....               | 26 |
| Diseño del Estudio.....                            | 26 |
| Población del estudio y tamaño de la muestra ..... | 26 |
| Criterios de inclusión .....                       | 26 |
| Criterios de exclusión .....                       | 26 |
| Variables del estudio.....                         | 27 |
| Mediciones y estimaciones datos .....              | 27 |
| Método para el análisis de datos .....             | 27 |
| CAPÍTULO 4 RESULTADOS DEL ESTUDIO .....            | 29 |
| CAPÍTULO 5 DISCUSIÓN.....                          | 38 |
| CAPÍTULO 6 CONCLUSIONES .....                      | 44 |
| CAPÍTULO 7 RECOMENDACIONES.....                    | 46 |
| BIBLIOGRAFÍA.....                                  | 47 |
| ANEXOS .....                                       | 50 |

## RESUMEN

**Título:** TASA DE EFECTIVIDAD DE VARENICLINA EN CESACIÓN DE FUMADO EN PACIENTES REFERIDOS A LA CLÍNICA DE CESACIÓN DE FUMADO DEL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS DEL 2015 AL 2018

**Introducción:** El tabaquismo es la principal causa prevenible de morbimortalidad en el mundo desarrollado. Entre los múltiples componentes del humo de cigarrillo, se encuentra la nicotina, que genera importante dependencia. La dependencia al tabaco es una enfermedad y debe tratarse como tal. La Vareniclina es un medicamento utilizado para la cesación de fumado. Es un agonista parcial de la nicotina a nivel central y ayuda con los síntomas de dependencia. Es un medicamento que ha demostrado tener una tasa de cesación sostenida al año de tomado entre 20-25 %.

**Justificación:** En Costa Rica, según las últimas encuestas vigentes, todavía hay porcentaje no despreciable de aproximadamente 8-9% de tabaquismo en adultos. Dicho estudio pretende establecer la tasa de efectividad medida por cesación de fumado sostenida al menos 9 a 12 meses tras la ingesta de Vareniclina en una población costarricense. Con esta información se pretende incentivar a la futura población que participará en la clínica de cesación de fumado.

**Métodos:** Se incluyeron a los pacientes que entre octubre del 2015 a junio del 2018 participaron en la clínica de cesación de fumado del Hospital San Juan de Dios y completaron 12 semanas de tratamiento con Vareniclina. Se documentaron datos epidemiológicos, clínicos, espirométricos y se buscó el número de pacientes que mantenían abstinencia a los 9 a 12 meses (según datos disponibles) tras finalizar el programa de cesación de fumado del Hospital San Juan de Dios

**Resultados:** Se logró el registro de información epidemiológica de 55 expedientes, siendo en su mayoría hombres. De los 55 expedientes, se pudo recopilar de 28 pacientes información entre los 9 a 12 meses tras ingesta del tratamiento si habían recaído o si mantenían cesación de fumado. La mayoría, 32.7% mantenía abstinencia. No se pudo recolectar datos de 47.3% de los pacientes. En su mayoría, los pacientes tenían función pulmonar normal.

**Conclusiones:** Entre los pacientes que completaron el programa de cesación de fumado y 12 semanas de Vareniclina entre octubre del 2015 a junio del 2018 un 32.7% mantienen abstinencia. Dicho efecto no es fruto único del medicamento ya que se utiliza terapia no farmacológica con terapia grupal. No hubo relación con respecto a función pulmonar o tasa de dependencia a la nicotina con respecto a la probabilidad de mantener abstinencia.

## LISTA DE TABLAS y FIGURAS

| Número de Tabla | Página |
|-----------------|--------|
| Tabla 1         | 14     |
| Tabla 2         | 28     |
| Tabla 3         | 30     |
| Tabla 4         | 33     |
| Tabla 5         | 33     |
| Tabla 6         | 34     |
| Tabla 7         | 35     |
| Tabla 8         | 35     |

| Número de Figura | Página |
|------------------|--------|
| Figura 1         | 29     |
| Figura 2         | 31     |

## LISTA DE ABREVIATURAS

CO Monóxido de carbono  
DM2 Diabetes mellitus tipo 2  
DIP Desquamative interstitial pneumonia  
EAP Enfermedad Arterial Periférica  
ECV Enfermedad Cerebral Vascular  
EPOC Enfermedad pulmonar obstructiva crónica  
FDA Food Drug Association  
FEV<sub>1</sub> Forced Espiratory Volume in the first second, Volumen espirado forzado en el primer segundo  
FVC Forced Vital Capacity , Capacidad vital forzada  
GATS Global Adult Tobacco Survey  
HSJD Hospital San Juan de Dios  
HTA Hipertensión Arterial  
ICC Insuficiencia cardiaca congestiva  
NRT Nicotine Replacement Therapy  
OMS Organización mundial de la salud  
PLCH Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis  
Pq/año Paquete año  
RGE Reflujo gastro-esofágico  
RB-ILD, Respiratory Bronchiolitis- interstitial lung disease  
RSC Rinosinusitis crónica  
SAHOS Síndrome de Apnea-Hipopnea Obstructiva del Sueño  
SD WPW Síndrome de Wolf Parkinson White  
SNC Sistema nervioso central  
VIH Virus de Inmunodeficiencia Humana  
AR Artritis reumatoidea





**Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.**

Yo, Benjamin Ramírez Cisneros, con cédula de identidad 901120992, en mi condición de autor del TFG titulado Tasa de efectividad de Vareniclina en clínica de cesación de fumado en pacientes referidos a la clínica de cesación de fumado del Hospital San Juan de Dios de Octubre 2015 a Junio 2018

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI ☒ NO ☐

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

**INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:**

Nombre Completo: Benjamin Ramírez Cisneros

Número de Carné: A85097 Número de cédula: 901120992

Correo Electrónico: benramcis@gmail.com

Fecha: 3/8/2020 Número de teléfono: 88928097

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Dr. Mario Sibaja Campos

**FIRMA ESTUDIANTE**

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

## **CAPÍTULO 1 Introducción y Marco teórico**

El hábito del tabaquismo es la principal causa prevenible de morbilidad y mortalidad en el mundo desarrollado(1). A nivel mundial, el tabaquismo se asocia con más de 8 millones de muertes por año(2) y se calcula que en Estados Unidos casi 200 000 muertes al año se deben al tabaquismo(3). A nivel nacional, se atribuye 15.6% de las muertes al tabaquismo según la última encuesta vigente, del 2015(4). El tabaquismo formó parte importante sociocultural y económica en los países desarrollados en el siglo XX, con un crecimiento en el consumo a lo largo del siglo pasado.

En 1964 en Estados Unidos se realizó un estudio importante analizando los efectos en la salud de los pacientes tabaquistas(5). Dicho reporte documentó un aumento en la mortalidad general tanto en mujeres y hombres y se estableció relación causal con el cáncer de pulmón en hombres(5).

A inicios del siglo XX el consumo del cigarrillo era de aproximadamente 5 billones por año y llegó a un pico en la década de 1960s hasta 600 billones de cigarros consumidos por año(6). En 1913 se introdujo el primer cigarrillo moderno, Camel, y desde entonces aumentó exponencialmente el consumo del mismo(6).

Para la década de 1950s es cuando se inicia a reportar relación entre el tabaquismo y el cáncer de pulmón. Antes de que se popularizara el hábito del tabaquismo el cáncer primario de pulmón se consideraba una enfermedad rara(6). Una vez que se hizo común el consumo de cigarrillo el cáncer de pulmón se convirtió en el cáncer más letal en la población americana tanto masculina como femenina, eventualmente sobrepasando el cáncer de mama(6). El tabaquismo es el principal factor de riesgo para el desarrollo del cáncer de pulmón(5).

Debido a esto, en 1970 se empiezan a comerciar cigarrillos con una concentración de nicotina más baja, supuestamente como una alternativa más segura a los cigarrillos originales(6). Actualmente más del 90% de los cigarrillos vendidos en el

mercado son de estos cigarrillos(6). Estos cigarros se caracterizan por presentar huecos de ventilación en el filtro , para que se mezcle el aire del ambiente con el humo producido por el cigarrillo(6). Se teoriza que hay una compensación por parte del tabaquista que consume estos cigarrillos y genera inhalaciones más profundas y durante un periodo más prolongado. Estas dos conductas, en combinación, se presume que son el motivo por el cual aumentó la tasa de cáncer de células no pequeñas tipo adenocarcinomas versus escamosos, debido a una distribución más periférica del humo del cigarrillo(5,6). Estos cigarrillos no redujeron el riesgo de desarrollar cáncer; para reducir el riesgo de cáncer de pulmón se debe abogar por la cesación de fumado(6).

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en los Estados Unidos y de forma general alrededor del mundo(5). A nivel mundial, el cáncer de pulmón ha sido el más común desde 1985(5). Además de ser el más frecuente, tiene una alta mortalidad, la tasa de supervivencia a los 5 años en los Estados Unidos es de 15.6%(5). Se ha visto un cambio en la epidemiología del cáncer de pulmón a nivel mundial, diagnosticándose más cáncer de pulmón en países en vías de desarrollo en los últimos años de lo que se diagnosticaba previamente.

A nivel nacional, el cáncer de pulmón es el cuarto cáncer no cutáneo más frecuente en los hombres costarricenses, detrás de próstata , estómago y colon, según reportan las autoridades de salud nacional (7). El cáncer de pulmón no figura entre los principales sitios en las mujeres costarricenses (7). Con respecto a mortalidad, es el tercer cáncer más mortal en la población masculina costarricense. En las mujeres sí figura entre los cánceres más letales, como el sexto más letal, pese a que no se encuentra entre lo más incidentes(7).

La última encuesta de la Organización Mundial de Salud (OMS) sobre el hábito del tabaquismo en Costa Rica data del 2015, esta se llama GATS por sus siglas en inglés (Global Adult Tobacco Survey)(4). Dicha encuesta reporta una prevalencia total de 9.1% del consumo de tabaco, siendo la mayoría hombres (13.6% en hombres y 4.5% en mujeres). Un 45% de los fumadores fuman su primer cigarrillo en los primeros 30 minutos del día, dato que denota alta dependencia según la prueba de

Fagerstrom de dependencia a la nicotina(8). La mayoría de los individuos costarricenses que fuman, fuman a diario , un 5.8% lo hacen a diario versus 3.1% que lo realizan ocasionalmente(4).

En esta misma encuesta(4), un 73% de los pacientes tienen planeado o consideraban dejar de fumar, uno de los porcentajes más altos reportados a nivel mundial(2). Del total de adultos entrevistados, un 97.8% creía que el tabaquismo produce enfermedades serias, siendo las más relevantes enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cáncer de pulmón e infarto agudo de miocardio.

La dependencia del tabaco es una condición médica crónica y por ende debe tratarse como una enfermedad(6). La nicotina es al menos tan adictiva como la cocaína, anfetaminas y opiáceos(1). La nicotina es inhalada al fumarse y se distribuye rápidamente de los pulmones al sistema nervioso central (SNC).

Actúa a nivel central en receptores nicotínicos de acetilcolina(1). La nicotina genera una liberación de dopamina en los centros mesolímbicos del sistema nervioso central, generando adicción. La gran mayoría de los tabaquistas tienen adicción a la nicotina, aproximadamente un 85% (6).

La dependencia a la nicotina es una adicción física por lo que una vez que se interrumpe el hábito se genera un síndrome de abstinencia. Usualmente este se desarrolla en los siguientes tres días tras interrumpirse el hábito(1). Se caracteriza por presentar síntomas como insomnio, irritabilidad, ansiedad, disminución en la capacidad de concentración, aumento de peso y apetito, entre otros. Usualmente, de forma indefinida , ocurren deseos por volver a fumar en los pacientes ex tabaquistas, dichos deseos son engatillados por factores sociales o ambientales (por ejemplo ceniceros, encendedores etc.)(1).

Los beneficios de la cesación del fumado son amplios. La literatura reporta que la expectativa de vida de un paciente tabaquista disminuye al menos de 13 a 14 años(1). Esta disminución en la expectativa de vida se debe principalmente a enfermedades neoplásicas, vasculares y respiratorias(3). Una vez interrumpido el tabaquismo el riesgo de mortalidad se equipara a aquel del paciente no tabaquista al

cabo de 15 a 20 años de abstinencia(1). Análisis de estudios han determinado que una persona que nunca ha fumado tiene el doble de probabilidad de alcanzar los 80 años que un paciente tabaquista(3).

En la EPOC la conducta preventiva más eficaz es la cesación de fumado(9) y el tabaquismo es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de EPOC(9). La cesación de fumado no es solo una medida preventiva para la EPOC pero también tiene impacto en mortalidad y altera la historia natural de la enfermedad(10). Se ha visto que el mayor beneficio de cesación de fumado en esta enfermedad se da entre más temprano se abandona el hábito(10); este beneficio es más notorio si dicha medida se realiza antes de los 40 años. Desde el punto de visto costo-beneficio, es la medida terapéutica más eficaz y es de las pocas que ha probado tener impacto en mortalidad, junto a la cirugía de reducción de volumen pulmonar y oxigenoterapia en pacientes con hipoxemia crónica (9).

La cesación de fumado también puede ser vista como una conducta terapéutica, como por ejemplo en la EPOC, y no únicamente preventiva. Existen múltiples entidades pulmonares asociadas al tabaquismo , que podrían ser tratadas únicamente con cesación de fumado(11). Estas entidades parenquimatosas asociadas al tabaquismo incluyen la bronquiolitis respiratoria – enfermedad intersticial difusa (RB-ILD por sus siglas en inglés)(12), neumonía intersticial descamativa (DIP por sus siglas en inglés) y la histiocitosis pulmonar de células de langerhans(13) (PLCH por sus siglas en inglés) entre las más llamativas. Estas tres entidades son tratadas principalmente interrumpiendo el hábito tabáquico e inclusive podrían resolver completamente su cuadro clínico, radiológico y afectación de función pulmonar al hacerlo(11).

La tasa de cesación de fumado espontánea anual ronda del 3 al 5%(1), este porcentaje puede aumentar si se ofrece terapia no farmacológica-conductual y si se ofrece terapia farmacológica. Tan solo ofrecer una pequeña conversación motivacional puede aumentar la tasa de cesación a un 5.5 a 7%(1). La cesación de fumado sin intervenciones farmacológicas o no farmacológicas es dificultosa por aspectos neurobiológicos de la dependencia al tabaco.

Fumar cigarrillo entrega una alta concentración de nicotina al sistema nervioso central en tan solo segundos tras la primera inhalación(6). Esta alta concentración de nicotina actúa en el sistema nervioso central y resulta en la liberación de dopamina que genera efectos placenteros y por ende refuerza el consumo de cigarro(6). El antojo de fumar se debe a una disminución en la ocupación de receptores nicotínicos a nivel central, no es hasta que se saturan de forma completa los receptores que no se disminuye el antojo(6). Es importante entender por lo tanto que no hay ningún producto sustituto de nicotina que entregue la nicotina como lo hace el cigarrillo y que la eficiencia y rapidez de la entrega de nicotina por parte del cigarrillo es lo que hace de este un producto sumamente adictivo(6).

Es por esta dependencia a la nicotina que se le debe ofrecer a un paciente tabaquista que desea dejar el hábito del tabaquismo apoyo farmacológico y no farmacológico(1). Entre el apoyo no farmacológico se incluye terapia conductual grupal, terapia conductual individual, sesiones cortas motivacionales, líneas telefónicas de autoayuda entre otras. Existen guías americanas(14) y europeas(15) para la cesación de fumado, actualizadas por última vez en el 2008 y 2016 respectivamente.

Las guías sobre cesación de fumado afirman que todo paciente que desee dejar de fumar se le debe ofrecer farmacoterapia, en caso de no haber una contraindicación a la misma (1,16). Sin embargo, para poder iniciar el soporte para cesación de fumado, es importante primero identificar cuáles pacientes son tabaquistas y si tiene deseos de abandonar el hábito. Es por esto que es sumamente importante en toda historia clínica, independientemente del motivo de consulta, preguntar sobre el antecedente personal no patológico del tabaquismo.

Una vez que se identifica a un paciente tabaquista, se le debe consultar sobre sus deseos e intenciones de cesación de fumado; puesto que si desea dejar de fumar se le debe ofrecer el apoyo de parte del personal de salud y si no desea dejar de fumar, se le debe motivar a que lo desee(6). La literatura y guías recomiendan combinar terapia conductual no farmacológica con tratamiento farmacológico (1,6).

Dentro del tratamiento no farmacológico se incluye el consejo del personal de salud. Dicho consejo es de las intervenciones clínicas más costo-efectivas en la cesación de fumado(17). Se recomienda que el consejo debe estar enfocado en resolución de problemas y entrenamiento de habilidades para dejar de fumar. Se le debe ofrecer soporte social en caso necesario(17). Interesantemente, no hay evidencia que sugiere que esta intervención también sea eficaz si el consejo no es brindado por personal médico(17).

Se ha intentado estandarizar el consejo dado para cesación de fumado con las 5 “A” y 5 “R”(1). En la tabla 1 se resumen las 5 A’s y 5 R’s.

**Tabla 1** Las 5 A’s y las 5 R’s de consejería para la cesación de fumado , con su respectiva traducción en inglés(1)

|                         |  |
|-------------------------|--|
| Preguntar (Ask)         | Preguntar acerca del estatus de tabaquismo   |
| Aconsejar (Advise)      | Sugerir sobre la cesación del fumado   |
| Valorar (Assess)        | Valorar la disposición o deseo de suspender el hábito                              |
| Asistir (Assist)        | Aconsejar , explicar las 5 R’s y si no hay contraindicación iniciar farmacoterapia |
| Agendar (Arrange)       | Agendar la siguiente cita de control   |
| Relevancia (Relevance)  | Preguntar la motivación o relevancia del porqué suspender el hábito                |
| Riesgo (Risks)          | Preguntar al paciente sobre efectos nocivos del tabaquismo en la salud             |
| Recompensas (Rewards)   | Indagar sobre posibles beneficios de suspender el tabaquismo                       |
| Obstáculos (Roadblocks) | Preguntar sobre obstáculos o dificultades para llevar a cabo la cesación de fumado |
| Repetir (Repetition)    | Aplicar las 5 Rs cada vez que el paciente esté desmotivado o recaer                |

Adaptado de “Chandler MA, Rennard SI. Smoking Cessation. Chest. 2010 Feb; 137(2):428–35”

La terapia grupal es muy utilizada en las clínicas de cesación de fumado en Costa Rica. Este método es una intervención no farmacológica que tiene como principales

propósitos analizar el comportamiento del grupo, proveer una oportunidad para aprendizaje social, generar experiencias emocionales, impartir información y enseñar técnicas que ayuden con la cesación(18). Las terapias grupales son impartidas por un grupo multidisciplinario y pueden ser liderados por psicólogos, enfermeros, médicos o terapeutas respiratorios, entre otros profesionales de salud.

Se ha estudiado ampliamente la eficacia de las intervenciones grupales, información recopilada en un meta-análisis Cochrane(18). Dicho meta-análisis encontró que no había mejoría significativa en cesación de fumado al combinar terapia farmacológica con terapia grupal versus solo terapia farmacológica, esto según información proveniente de cinco estudios clínicos. En estos cinco estudios los grupos comparativos tenían al menos escasa consejería conductual, sin embargo esta consejería conductual no está estandarizada en estudios clínicos aleatorizados y frecuentemente los autores son poco claros en describirla.

La principal eficacia de terapia grupal en cesación de fumado es al compararla con programas de auto-ayuda con material escrito(18). La terapia individual tampoco demostró agregar mayor eficacia al ser combinada con productos sustitutos de nicotina(18). Sin embargo las comparaciones son difíciles de realizar ya que la mayoría de los estudios clínicos aleatorizados con medicamentos aprobados para la cesación de fumado utilizaban terapia no farmacológica adyuvante como apoyo conductual, sin embargo muchas veces esta terapia era bastante limitada. La limitante de dicho meta-análisis, es que esta información se basa en la recopilación de pocos estudios clínicos.

En Costa Rica, según la encuesta citada previamente(4), se le ofreció a tan solo el 3.6% la terapia farmacológica, pese a que las guías estipulan que se le debe ofrecer a todo paciente que no tenga contraindicación. Además hay un fallo en el sistema de salud, debido a que los tabaquistas reportan que a un 64% se les aconsejó sobre la cesación de fumado(4), pese a que se le debe recomendar a todo paciente tabaquista.



Hay tres grupos de medicamentos aprobados por FDA (Food and Drug Administration, por sus siglas en inglés) para cesación de fumado, y por ende, se consideran como los medicamentos de primera línea: productos sustitutos de nicotina (NRT por sus siglas en inglés, nicotine replacement therapy), bupropión y vareniclina(6). Existen cinco productos sustitutos de nicotina en distintas presentaciones: parches, chicle, inhalador, aerosol nasal y tabletas. El bupropión es un antidepresivo monocíclico que inhibe la recaptura de norepinefrina y dopamina. Tiene además un efecto antagonista en receptores nicotínicos(6). La presentación del medicamento en liberación prolongada ha demostrado ser efectivo en cesación de fumado(6).

La Vareniclina es un agonista/antagonista parcial de nicotina que se une selectivamente al receptor nicotínico de acetilcolina  $\alpha_4\beta_2$ , por el cual tiene una alta afinidad (6,19). Este medicamento tiene la doble acción de bloquear la unión de acetilcolina al receptor, es decir es antagonista; además estimula parcialmente al receptor, por lo que tiene además función agonista parcial(6). El mecanismo de acción de este medicamento se basa en el conocimiento científico que asoció este receptor central con el mecanismo biológico que media la dependencia a la nicotina(19).

La función agonista genera efectos similares a la nicotina y alivia los síntomas de dependencia tales como los antojos y la intranquilidad(19). Se ha reportado que la vareniclina desencadena una liberación de dopamina de aproximadamente 35 a 60% comparado a la que desencadena la nicotina, porcentaje que se ha visto que es suficiente para atenuar los antojos y el síndrome de abstinencia(20).

Desde el punto de vista farmacológico, la Vareniclina es un medicamento de ingesta oral con buena biodisponibilidad(19). El medicamento lleva mínimo metabolismo y se excreta prácticamente en su totalidad por la orina. Alcanza un nivel máximo sanguíneo a las 3 a 4 horas, con una vida media de 17 a 31 horas(19). Niveles terapéuticos de Vareniclina compiten como antagonista con la nicotina pese a que la concentración de nicotina es de 5 a 10 veces más que la de Vareniclina, esto se atribuye a la alta afinidad que tiene el medicamento por receptores centrales(19).

Los efectos adversos de Vareniclina no son despreciables. La literatura y estudios clínicos ha reportado que los cuatro efectos adversos más importantes que se encuentran significativamente más en pacientes que toman vareniclina versus placebo son náuseas, insomnio, pesadillas y cefalea(19). Pese a que las náuseas son un efecto adverso muy frecuente (reportado entre 29 a 40% en distintos estudios clínicos) solo fue atribuido como síntoma que causó abandono de tratamiento hasta en un 7.6% de los pacientes(21).

La vareniclina se ha estudiado ampliamente para la cesación de fumado , se ha investigado su uso versus placebo(22), NRT(23) y bupropión(24,25). Se ha indagado su uso durante periodos consecutivos de 12 semanas , 24 semanas de tratamiento(26) y se ha mostrado su eficacia y seguridad al administrarlo en 52 semanas (27).

Hay estudios en pacientes con enfermedad cardiovascular(28), enfermedad pulmonar obstructiva crónica(29) y en pacientes con trastorno depresivo mayor(30); aplicados a población asiática(31) y latinoamericana(32), mostrando la efectividad de este.

Uno de los estudios pivote de Vareniclina es uno clínico fase III que fue publicado en el 2006(22), en este caso estudiando el medicamento versus placebo. Este medicamento, novedoso para el momento, para la cesación de fumado, evaluó la eficacia y seguridad de cuatro alternativas de tratamiento, 0.5 mg dos veces al día y 1 mg dos veces al día, titulado y no titulado. Dicho estudio fue publicado por el grupo Varenicline Study Group.

Incluyó adultos sanos de 18 a 65 años que fumaban al menos 10 cigarros por día y que no habían sido expuestos a Bupropión o NRT. En total aleatorizaron 647 adultos para recibir Vareniclina en distintos regímenes o placebo. Hubo un total de 5 grupos, un grupo de placebo, un grupo que recibió 0.5 mg dos veces al día por 12 semanas, un grupo que recibió 0.5 mg dos veces al día por 7 días y luego 11 semanas 1 mg dos veces al día, un grupo que recibió 1 mg dos veces al día por 12 semanas y finalmente el grupo que recibió 0.5 mg al día por tres días, 0.5 mg dos veces al día

por 4 días y finalmente 1 mg dos veces al día por 11 semanas. En total recibieron 12 semanas de tratamiento o placebo y fueron seguidos por cuarenta semanas más. La fecha meta de cesación de fumado era una semana después de iniciar el medicamento(22).

El punto primario contemplaba el total de pacientes por dosis (tanto titulado como no titulado de 0.5 mg y 1 mg) que tenían abstinencia de 4 semanas confirmada por pruebas de monóxido de carbono en el periodo de semana 4 a 7, 9 a 12 y la abstinencia continua de semana 9 a semana 52 versus placebo(22).

Reportaron una tasa de abstinencia continua de 4 semanas significativamente ( $p<0.001$ ) mayor versus placebo entre la semana 4 a 7 y 9 a 12 en ambas dosis (0.5 y 1 mg). La tasa de abstinencia más alta reportada fue del total de pacientes que recibían la dosis de 1.0 mg dos veces al día (contemplando tanto el grupo que tomaron esta dosis de forma titulada como de forma no titulada). Se reportó una abstinencia sostenida de 4 semanas entre semana 9 y 12 de 49.4% vs un 11.6% en pacientes que recibían placebo (22).

Además en el periodo de semana 12 a 52, periodo durante el cual ya no contaban con tratamiento y únicamente hubo seguimiento, se reportaron tasas de abstinencia significativamente más altas en ambos grupos terapéuticos versus placebo. Se informó la tasa más alta en el grupo de Vareniclina tomando la dosis de 1 mg dos veces al día de forma titulada de 25.4% versus una tasa de 3.9% en el grupo placebo. Se reportó una abstinencia a la semana 52 de 18.5% en la dosis de Vareniclina 0.5 titulado, 18.6% con la dosis de 0.5 mg no titulado, 19.4% en el grupo de 1 mg no titulado. Estas tasas de abstinencia se lograron en conjunto con una menor tasa de deseos de fumar(22).

Este estudio demostró una tasa de abandono de tratamiento entre 23.1% y 44.2% en las primeras 12 semanas, siendo el porcentaje más alto el de grupo placebo y el más bajo el régimen de titulación de dosis de 1 mg BID(22), la causa más frecuente de abandono fue por incumplimiento del paciente.

Este artículo concluye que Vareniclina con ambas dosis (0.5 mg y 1 mg tomados dos veces al día) mejoran significativamente la tasa de abstinencia a corto y largo plazo versus placebo, además se documentó que titular la dosis reducía la incidencia de náuseas, un efecto adverso frecuente.

Hay dos estudios clínicos fase III , paralelos , realizados en distintos centros reportados ambos en el 2006(24,25). Dichos estudios analizaron el uso de Vareniclina, Bupropión y placebo en cesación de fumado. Ambos estudios pertenecen al grupo conocido como Varenicline Phase 3 Study Group. Se publicaron cuando aún no se había aprobado Vareniclina por FDA para la cesación de fumado.

Los estudios fueron aleatorizados, doble-ciegos en los cuales se les proporcionaba tratamiento por 12 semanas y luego se siguieron por un total de 52 semanas , metodología similar al estudio de Oncken 2006(22). Se aleatorizaron a los pacientes a recibir placebo, 1 mg de Vareniclina dos veces al día y 150 mg de Bupropion de liberación prolongada dos veces al día; la dosis de ambos medicamentos se titularon, de forma similar al estudio de Oncken 2006.

El evento primario , el mismo para ambos estudios, fue la tasa de abstinencia continua , confirmada con monóxido de carbono, durante la semana 9 a 12, se escogió dicho punto primario debido a que era el evento primario ya reportado por estudios previos realizados con Bupropión(33).

El primer estudio por describir(24), escogido como el primero de forma arbitraria, se corrió entre junio 2004 hasta abril 2005. Escogieron adultos, relativamente sanos entre 18 a 75 años que fumaban más de 10 cigarros por día y deseaban dejar de fumar. Vareniclina se tituló 0.5 mg por tres días, luego 0.5 mg dos veces al día por 4 días y al cabo de la primera semana ya debían tomar 1 mg dos veces al día de semana 2 a semana 12. El grupo de bupropión iniciaba tomando el medicamento 150 mg cada día el día 1 a 3 y luego 150 mg dos veces al día hasta la semana 12. Se tomó como fecha meta de cesación de fumado el día 8 posterior a la aleatorización(24).

Se aleatorizaron en total 1025 pacientes en los tres grupos: placebo, Vareniclina y Bupropión. El punto primario, la tasa de abstinencia continua durante las semanas 9 a 12 fue superior, significativamente, en el grupo de Vareniclina 44.0% versus placebo 17%. Fue además más alta la tasa de abstinencia en el grupo de Vareniclina versus el grupo de Bupropión 29.5% dicho hallazgo fue estadísticamente significativo con un odds ratio de 2.0 y una  $p < 0.001$  (24).

A la semana 52 la tasa de abstinencia sostenida en el grupo de Vareniclina fue de 21.9%, 16.1% en el grupo de Bupropión y 8.4% en el grupo placebo. La abstinencia sostenida en el grupo de Vareniclina es estadísticamente superior versus placebo (odds ratio de 3.09 con  $p < 0.001$ ), pero ya no fue estadísticamente significativo versus Bupropión (odds ratio de 1.46% con  $p = 0.057$ ) (24).

El estudio fue completado por 60.5% de los pacientes en el grupo de Vareniclina, 56% en el grupo de Bupropión y 54% en el grupo placebo. La causa más frecuente de no completar el estudio fue pérdida de seguimiento, y la mayoría de abandono ocurrió durante las 12 semanas de tratamiento (24). El efecto adverso más frecuente de Vareniclina fue la náusea, que se reportó en 28.1% de los pacientes, sin embargo este efecto disminuye con el tiempo y mejora al administrar el medicamento de forma titulada.

Dicha investigación concluye que la Vareniclina es una terapia eficaz para la cesación de fumado, fue más eficaz que el placebo durante las 52 semanas del estudio y fue más eficaz versus Bupropión en las primeras 12 semanas de tratamiento y se mantuvo hasta la semana 24. Para la semana 52, pese a que la tasa de abstinencia reportada por Vareniclina fue más alta comparada a la tasa de abstinencia de Bupropión, esta no alcanzó a ser estadísticamente significativa (24).

El segundo estudio (25), se corrió entre el 2003 y el 2005, también se aleatorizaron pacientes adultos, entre 18 a 75 años, que fumaron 10 cigarros por día por más de un año, se excluyeron pacientes con enfermedades serias o inestables por los 6 meses previos (como EPOC, hipertensión no controlada, enfermedad arterial coronaria, entre otras). Se titularon los medicamentos de forma similar al estudio

previo, con una dosis de final de Vareniclina 1 mg dos veces al día, Bupropión 150 mg dos veces al día o placebo.

El evento primario estudiado fue la tasa de abstinencia continua de las semanas 9 a 12 durante el tratamiento y como eventos secundarios se tomaron la tasa de abstinencia de semana 9 a 24 y de semana 9 a 52(25). Abstinencia se definió como el paciente que decía que no consumía cigarros y que se confirmó con fracciones espiradas de monóxido de carbono (CO por sus siglas en inglés) de menos de 10 ppm.

Se aleatorizaron 1027 pacientes, 344 en el grupo de Vareniclina, 342 en el grupo de Bupropión y 341 en el grupo placebo. En el grupo de Vareniclina completaron el estudio 70% de los pacientes , en el grupo de Bupropion completaron 65% y en el grupo placebo 60%(25), en general hubo menos abandono versus el estudio de Gonzales *et al.*

Con respecto al evento primario, durante las últimas cuatro semanas de tratamiento (semana 9 a semana 12) hubo una abstinencia reportada de 43.9% en el grupo de Vareniclina, 29.8% en el grupo de Bupropión y 17.6% en el grupo placebo. Dicha abstinencia fue estadísticamente significativa de ambos tratamientos versus placebo, con  $P < 0.001$ (25).

Con respecto a los puntos secundarios, se reportó una abstinencia de 29.7% de la semana 9 a la 24 en el grupo de vareniclina, comparado con un 20% en el grupo de Bupropión y 13.2% en el grupo placebo(25), ambos resultados fueron también estadísticamente significativos con una  $p < 0.001$  para Vareniclina y una  $p = 0.003$  para Bupropión. De la semana 9 a la semana 52 se reportó una abstinencia del 23% en el grupo de vareniclina, 14.6% en el grupo de bupropión y 10.3% en el grupo placebo, ambos resultados fueron estadísticamente significativos versus placebo.

Los resultados de vareniclina también fueron estadísticamente superiores comparados a Bupropión en el punto primario de abstinencia semana 9-12 ( $p < 0.001$ ) y en ambos puntos secundarios de abstinencia de la semana 9 a la semana 24 y de la semana 9 a la semana 52, con  $p = 0.003$  y  $p = 0.004$  respectivamente(25).

Como muestran estos estudios clínicos la cesación de fumado es más eficaz versus placebo y medicamentos activos, como Bupropión para la cesación de fumado. Según la encuesta costarricense previamente citada(4), un 73% de los pacientes tabaquistas tenían planeado dejar de fumar. Las guías internacionales recomiendan el tratamiento farmacológico en todo paciente sin contra-indicación para la cesación de fumado(15). Es por esto que es importante conocer la tasa de efectividad de cesación de fumado con el tratamiento farmacológico varenicilina en pacientes que participan en la clínica de cesación de fumado. En nuestro sistema de salud, a los pacientes que participan en los programas de cesación de fumado y el médico considere que es candidato por tener alta dependencia a la nicotina y no tener una contraindicación se le ofrece tratamiento farmacológico con Vareniclina.

Con el presente estudio, se pretende obtener un resultado de efectividad en la población costarricense tabaquista que utiliza Vareniclina para la cesación de fumado.

## **CAPÍTULO 2 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

La cesación de fumado es una intervención sumamente costo efectiva y tiene tanto un papel terapéutico como preventivo. En la Caja Costarricense de Seguro Social existen clínicas de cesación de fumado que consta de terapia grupal principalmente. En cada participante se analiza, según el perfil de dependencia a la nicotina y psiquiátrico del paciente, la posibilidad de adjuntar terapia farmacológica. En nuestra institución se utiliza el agonista parcial central de nicotina, Vareniclina.

Con el presente estudio, se plantea establecer la tasa de éxito de cesación de fumado de los pacientes que participan en la clínica de cesación de fumado y que completan 12 semanas de tratamiento con Vareniclina. Se establece como cesación de fumado aquel paciente que tiene al menos una cita con el médico o farmacéutico del programa de cesación de fumado del Hospital San Juan de Dios a los 9 meses de iniciado el tratamiento con niveles de monóxido de carbono exhalado compatible con abstinencia.

Con dicha información se puede comprobar que este programa es eficaz para la cesación de fumado, ya que se comparará el resultado con resultados publicados en literatura mundial (por ejemplo, con los resultados de los estudios clínicos aleatorizados de Vareniclina). Además se le podrá decir de entrada a cada paciente que participará en la clínica de cesación cuál es su probabilidad de éxito.



## **Objetivo general**

Determinar la tasa de efectividad de Vareniclina en cesación de fumado en los pacientes de la Clínica de cesación de fumado del HSJD de octubre 2015 a junio 2018.

## **Objetivos específicos**

- Determinar si la tasa de efectividad de Vareniclina en cesación de fumado en los pacientes de la clínica de cesación de fumado del HSJD es mayor versus la reportada por la literatura.
- Determinar si la tasa de efectividad de Vareniclina en cesación de fumado en los pacientes de la clínica de cesación de fumado del HSJD correlaciona con comorbilidades.
- Describir demográfica y clínicamente a la población en estudio.

## **CAPÍTULO 3 DISEÑO METODOLÓGICO**

### **Diseño del Estudio**

El estudio es observacional, retrospectivo y transversal.

### **Población del estudio y tamaño de la muestra**

El total de pacientes que participaron en la clínica de cesación del fumado del Hospital San Juan de Dios de octubre 2015 a junio 2018 a los que se les prescribió Vareniclina para cesación de fumado.

### **Criterios de inclusión**

1. Rango de edad mayores de 18 años
2. Género: masculino y femenino
3. Todas las étnias
4. Al ser un estudio retrospectivo no se hará distinción por clases especiales ya que se incluirá a todos los pacientes de la población mencionada previamente.

### **Criterios de exclusión**

1. Pacientes menores de 18 años
2. Pacientes que acudieron a la clínica de cesación de fumado durante el periodo establecido pero no se les prescribió la Vareniclina o no completaron las 12 semanas de tratamiento
3. Pacientes que no completaron las citas control según la clínica de cesación de fumado (se toma al menos hasta el octavo mes post cesación)
4. Pacientes en los que no se pueda tener acceso al expediente o pacientes que no cumplan con la información completa clínica o de laboratorio en el expediente para completar los datos requeridos

## **Variables del estudio**

1. Edad
2. Sexo
3. Domicilio (provincia)
4. Comorbilidades
5. Puntaje de Cuestionario de Fagerstrom
6. Inventario de Depresión de Beck
7. Volumen espirado forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub> por sus siglas en inglés)
8. Capacidad vital forzada (FVC por sus siglas en inglés)
9. Relación volumen espirado forzado en el primer segundo con capacidad vital forzada (FEV<sub>1</sub> / FVC)
10. Niveles exhalados de CO en última cita
11. Paquetes/año , medición de índice tabáquico, calculado por el número de paquetes fumados por día por el número de años que fumaba el paciente

## **Mediciones y estimaciones datos**

Se realizará una descripción de los datos con estadística descriptiva para las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas se calcularán medidas de tendencia central y de dispersión.

## **Método para el análisis de datos**

Para el análisis de los datos recolectados se utilizó estadística descriptiva, medidas de tendencia y de dispersión para las variables cuantitativas, así como distribuciones de frecuencia para las variables cualitativas. La comparación de las variables cuantitativas se realizó mediante, pruebas de T para muestras independientes, y las variables cualitativas se compararon utilizando la prueba de

mid-p exacta. El nivel significancia escogido fue de 0,05. Los programas de cómputo usados para el análisis fueron Microsoft Excel versión 2016 y SPSS versión 23

## CAPÍTULO 4 RESULTADOS DEL ESTUDIO

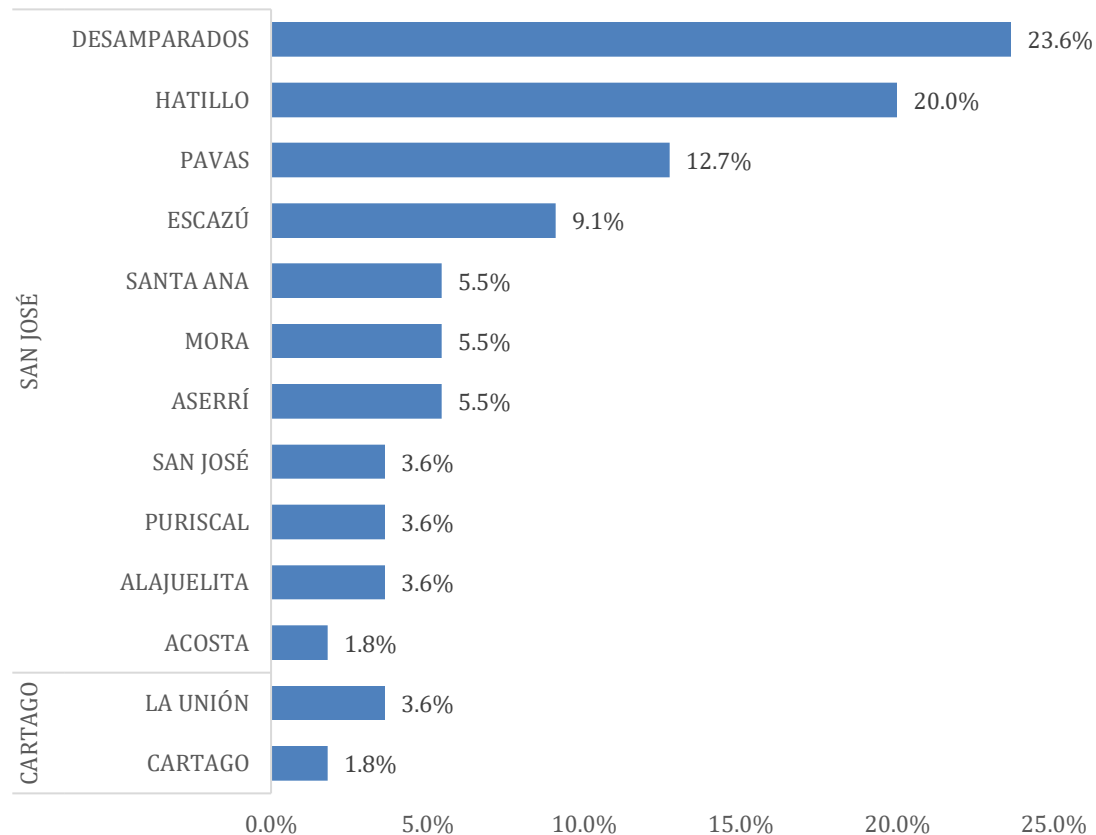
Se logró el registro de la información de 55 expedientes. El 67,03 % fueron hombres, un total de 37 pacientes. Las mujeres representaron un 32.7%, los restantes 18 pacientes. El promedio de edad fue 54.16 años. La mayoría de los pacientes tenían entre 50 y 69 años, para un total de 39 pacientes representando un 70.9%. El segundo grupo etario más prevalente fue el de pacientes de menores de 50 años, con 13 de ellos, 23.6%. Finalmente la minoría de los pacientes tenía más de 70 años.

En la tabla 2 se resumen características demográficas de los pacientes. En la figura 1 se muestra la distribución demográfica de procedencia de los pacientes.

**Tabla 2.** Características demográficas de los pacientes referidos a la clínica de cesación de fumado del Hospital San de Dios de octubre 2015 a junio 2018, a los cuales se les recetó Varenicilina.

| Variable             | Cantidad<br>(n=55) | %     |
|----------------------|--------------------|-------|
| <b>Sexo</b>          |                    |       |
| Femenino             | 18                 | 32,7% |
| Masculino            | 37                 | 67,3% |
| <b>Grupo de edad</b> |                    |       |
| < 50 años            | 13                 | 23,6% |
| 50 a 69 años         | 39                 | 70,9% |
| ≥ 70 años            | 3                  | 5,5%  |

**Figura 1.** Provincia y cantón de procedencia de los pacientes referidos a la clínica de cesación de fumado del Hospital San de Dios de octubre 2015 a junio 2018, a los cuales se les recetó Varenicilina.



La mayoría de los pacientes referidos proviene de la provincia de San José, únicamente 3 pacientes, un 5.6% pacientes originarios de Cartago. El resto de pacientes, 52 pacientes y 94.6% del total, provenía de San José. Los dos cantones de los cuales procedían más pacientes fueron Desamparados (23.6%) y Hatillo (20%).

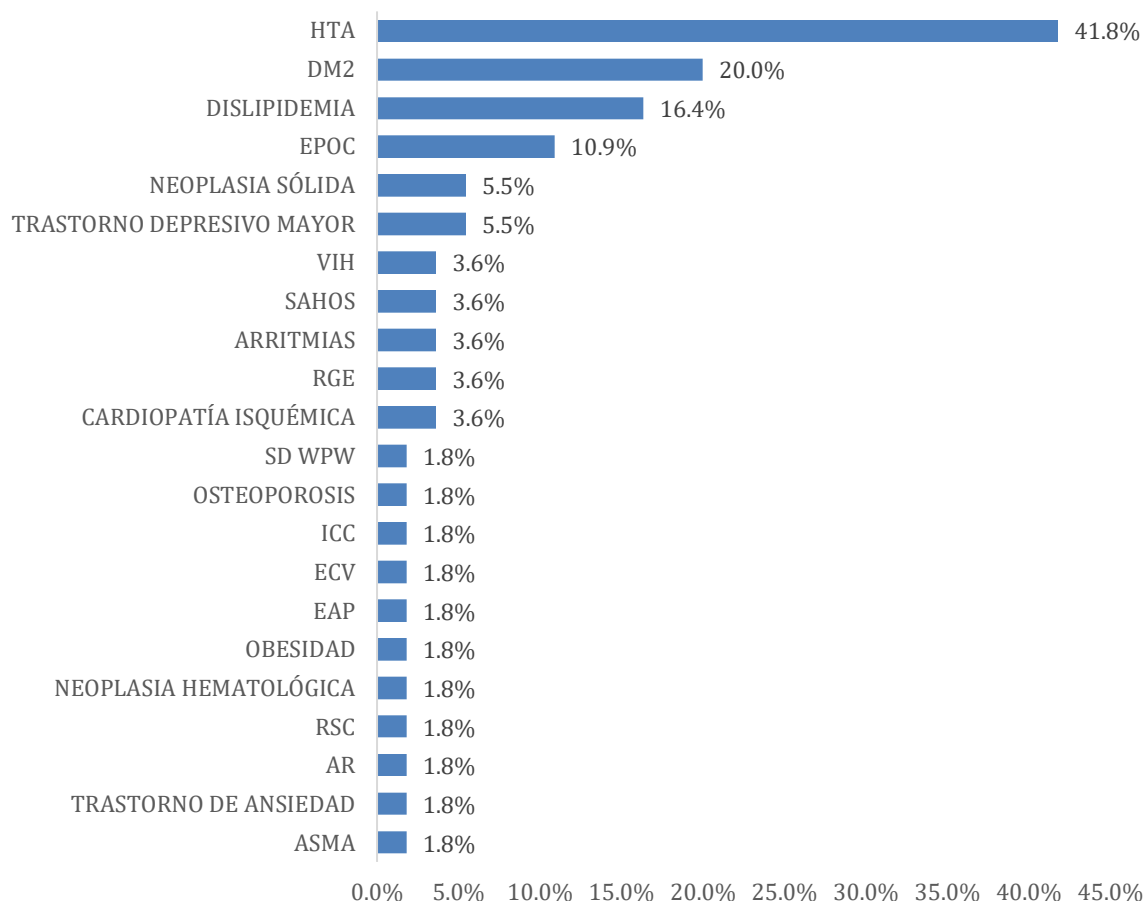
Con respecto a las comorbilidades presentes en estos pacientes, la mayoría de los pacientes únicamente presentaban una comorbilidad, para un total de 23 pacientes un 41.8% de los pacientes. El segundo grupo más frecuente fue el grupo que no tenía comorbilidades, con 23.6% para un total de 13 pacientes. Se resume esta información en la tabla 3.

**Tabla 3.** Características clínicas de los pacientes referidos a la clínica de cesación de fumado del Hospital San de Dios de octubre 2015 a junio 2018, a los cuales se les recetó Varenicilina.

| Variable                                  | Cantidad<br>(n=55) | %     |
|---|--------------------|-------|
| <b>Comorbilidades por pacientes</b>       |                    |       |
| 0   | 13                 | 23,6% |
| 1   | 23                 | 41,8% |
| 2   | 7                  | 12,7% |
| 3 o más                                   | 12                 | 21,8% |
| <b>Puntaje de Fagerstrom</b>              |                    |       |
| Dependencia baja                          | 1                  | 1,8%  |
| Dependencia moderada                      | 25                 | 45,5% |
| Dependencia alta                          | 29                 | 52,7% |
| <b>Inventario de Depresión de Beck II</b> |                    |       |
| Sin depresión                             | 25                 | 45,5% |
| Leve                                      | 22                 | 40,0% |
| Moderada                                  | 5                  | 9,1%  |
| Severa                                    | 3                  | 5,5%  |
| <b>Nivel exhalado de CO</b>               |                    |       |
| 0 - 4 ppm                                 | 22                 | 40,0% |
| 6 - 11 ppm                                | 1                  | 1,8%  |
| ≥ 12 ppm                                  | 9                  | 16,4% |
| Sin datos                                 | 23                 | 41,8% |
| <b>Cesación de fumado</b>                 |                    |       |
| Recayó                                    | 10                 | 18,2% |
| Sí dejó                                   | 18                 | 32,7% |
| Suspendió tratamiento                     | 1                  | 1,8%  |
| Sin datos                                 | 26                 | 47,3% |

En la figura 2 se resumen las comorbilidades reportadas más frecuente en los pacientes que acudieron a la clínica de cesación de fumado y se les recetó Varenicilina.

**Figura 2.** Comorbilidades de los pacientes referidos a la clínica de cesación de fumado del Hospital San de Dios de octubre 2015 a junio 2018, a los cuales se les recetó Varenicilina.



Se puede observar que la comorbilidad más importante fue la hipertensión arterial en 41.8% de los pacientes. La segunda comorbilidad más frecuente fue diabetes mellitus presente en un 20% de los pacientes. Las comorbilidades respiratorias como EPOC, SAHOS y Asma se presentaron en un 10.9%, 3.6% y 1.8% de pacientes respectivamente.

El nivel de dependencia de los pacientes fue en su mayoría alta (más de 8 puntos en el cuestionario de Fagerstrom), con un 52.7% de los pacientes con dependencia alta y un 45.5% de los pacientes con dependencia moderada (entre 5 y 7 puntos en el cuestionario). El puntaje promedio del cuestionario de Fagerstrom fue de 7.4, que



indica al menos una dependencia moderada, ya que 7 puntos indican dependencia moderada. Esta información también se encuentra resumida en la tabla 3.

Con respecto al Inventario de Depresión de Beck II se observa que la mayoría de los pacientes no tenía depresión (45.5%) o tenía una depresión leve (40%). La minoría tenía algún grado de depresión (ya sea moderada o severa) para un total de 14.6%.

Hay un alto número de pacientes a los cuales no se les pudo recolectar el nivel de monóxido de carbono en la última cita (por protocolo de la clínica de cesación la última cita es a los 12 meses), para un 47.3% de pacientes. Se reporta un 32.7% que sí se logró comprobar cesación de fumado con niveles exhalados de CO en la última cita (al menos de 9 a 12 meses tras iniciado el tratamiento con Vareniclina) y un 18.2% de los pacientes habían recaído tras participar en el programa de cesación de fumado y completado 12 semanas de vareniclina. Hubo un único paciente que no completó el tratamiento. Esta última información se encuentra en la tabla 3.

El índice tabáquico medido por paquetes año (paq/año) de los pacientes que participaron en la clínica era elevado. La media de paq/año fue de 59. Esta información junto con la distribución de edad y niveles exhalados de CO en la última cita se encuentra en la tabla 4.

**Tabla 4.** Distribución de la edad, consumo de tabaco (paquetes/años) y nivel exhalado de CO de los pacientes referidos a la clínica de cesación de fumado del Hospital San de Dios de octubre 2015 a junio 2018, a los cuales se les recetó Varenicilina.

| Medida              | Edad | Paq/Año | Nivel exhalado de CO (ppm) |
|---------------------|------|---------|----------------------------|
| n                   | 55   | 55      | 32                         |
| Media               | 54,2 | 59      | 8,0                        |
| Desviación estándar | 9,6  | 32      | 11,3                       |
| Mínimo              | 28   | 11      | 0,0                        |
| Máximo              | 72   | 156     | 40,0                       |
| P25                 | 50   | 35      | 0,3                        |
| P50                 | 55   | 59      | 2,0                        |
| P75                 | 60   | 80      | 14,5                       |

En la tabla 5 se puede observar en promedio una función pulmonar normal en la población de estudio. La media de FEV<sub>1</sub> en los pacientes que tenían espirometría fue de un 89% y una FVC de 92%. Además la relación de ambas, FEV<sub>1</sub>/FVC se encuentra en 75%. La información se encuentra resumida en la tabla 5.

**Tabla 5.** Distribución de los parámetros de la espirometría post-broncodilatación de los pacientes referidos a la clínica de cesación de fumado del Hospital San de Dios de octubre 2015 a junio 2018, a los cuales se les recetó Varenicilina.

| Medida              | FEV % | FEV (litros) | FVC % | FVC (litros) | FEV/FVC % |
|---------------------|-------|--------------|-------|--------------|-----------|
| n                   | 39    | 39           | 39    | 39           | 39        |
| Media               | 89%   | 2,65         | 92%   | 3,52         | 75%       |
| Desviación estándar | 16%   | 0,68         | 13%   | 0,76         | 11%       |
| Mínimo              | 50%   | 1,47         | 58%   | 2,02         | 47%       |
| Máximo              | 125%  | 4,01         | 122%  | 4,89         | 91%       |
| P25                 | 78%   | 2,03         | 84%   | 3,03         | 68%       |
| P50                 | 87%   | 2,56         | 92%   | 3,55         | 77%       |
| P75                 | 101%  | 3,19         | 99%   | 4,16         | 84%       |

**Tabla 6.** Asociación de la cesación del fumado con las características demográficas y clínicas de los pacientes referidos a la clínica de cesación de fumado del Hospital San de Dios de octubre 2015 a junio 2018, a los cuales se les recetó Varenicilina.

| Variable                                  | Cesación de fumado (-)<br>(n=10) |       | Cesación de fumado (+)<br>(n=18) |        | Valor de<br>p |
|---|----------------------------------|-------|----------------------------------|--------|---------------|
|   | Cantidad                         | %     | Cantidad                         | %      |               |
| <b>Sexo</b>                               |                                  |       |                                  |        |               |
| Femenino                                  | 0                                | 0,0%  | 9                                | 100,0% | 0,007         |
| Masculino                                 | 10                               | 52,6% | 9                                | 47,4%  |               |
| <b>Grupo de edad</b>                      |                                  |       |                                  |        |               |
| < 60 años                                 | 7                                | 33,3% | 14                               | 66,7%  | 0,671         |
| ≥ 60 años                                 | 3                                | 42,9% | 4                                | 57,1%  |               |
| <b>Consumo de tabaco</b>                  |                                  |       |                                  |        |               |
| < 50 paq/año                              | 4                                | 28,6% | 10                               | 71,4%  | 0,466         |
| ≥ 50 paq/año                              | 6                                | 42,9% | 8                                | 57,1%  |               |
| <b>Comorbilidades por pacientes</b>       |                                  |       |                                  |        |               |
| 0 o 1                                     | 6                                | 40,0% | 9                                | 60,0%  | 0,640         |
| 2 o más                                   | 4                                | 30,8% | 9                                | 69,2%  |               |
| <b>Puntaje de Fägerstrom</b>              |                                  |       |                                  |        |               |
| Dependencia baja/moderada                 | 4                                | 28,6% | 10                               | 71,4%  | 0,466         |
| Dependencia alta                          | 6                                | 42,9% | 8                                | 57,1%  |               |
| <b>Inventario de Depresión de Beck II</b> |                                  |       |                                  |        |               |
| Sin depresión                             | 5                                | 33,3% | 10                               | 66,7%  | 0,478         |
| Leve                                      | 4                                | 50,0% | 4                                | 50,0%  |               |
| Moderada / severa                         | 1                                | 20,0% | 4                                | 80,0%  |               |

En la tabla 6 se encuentra resumida las asociaciones entre los pacientes que se logra reportar cesación de fumado (un total de 18) versus los que recayeron (10 pacientes). Se observa que no hay diferencia estadísticamente significativa entre los parámetros medidos cuando se busca asociación entre cesación de fumado y grupo de edad, consumo de tabaco, comorbilidades por pacientes, puntaje de Fagerstrom e inventario de Depresión de Beck II. La única diferencia estadística detectada es que el 100% de las mujeres vs 0% de las mujeres a las cuales se les logró recopilar información sí mantenían cesación de fumado.

Tal y como se muestra en la tabla 7 tampoco hay una significancia estadística en la función pulmonar de aquellos pacientes que dejan de fumar versus aquellos que no lo dejan. Se observa en general una función pulmonar normal entre los pacientes independientemente si dejaron o no dejaron de fumar.

**Tabla 7.** Comparación de los parámetros de la espirometría post-broncodilatación según cesación de fumado, en los pacientes referidos a la clínica de cesación de fumado del Hospital San de Dios de octubre 2015 a junio 2018, a los cuales se les recetó Varenicilina.

| Variable     | Cesación de fumado | N  | Media | Desviación estándar | Valor de p |
|--------------|--------------------|----|-------|---------------------|------------|
| FEV %        | No                 | 9  | 84,3% | 14,6%               | 0,312      |
|              | Sí                 | 14 | 91,9% | 18,3%               |            |
| FEV (litros) | No                 | 9  | 2,7   | 0,6                 | 0,626      |
|              | Sí                 | 14 | 2,5   | 0,7                 |            |
| FVC %        | No                 | 9  | 89,3% | 6,0%                | 0,198      |
|              | Sí                 | 14 | 94,4% | 12,2%               |            |
| FVC-(litros) | No                 | 9  | 3,6   | 0,5                 | 0,266      |
|              | Sí                 | 14 | 3,3   | 0,8                 |            |
| FEV/FVC %    | No                 | 8  | 72,0% | 14,1%               | 0,406      |
|              | Sí                 | 14 | 76,5% | 10,7%               |            |

**Tabla 8.** Comparación del nivel exhalado de CO según cesación de fumado, en los pacientes referidos a la clínica de cesación de fumado del Hospital San de Dios de octubre 2015 a junio 2018, a los cuales se les recetó Varenicilina.

| Medida              | Cesación de fumado |     |
|---------------------|--------------------|-----|
|                     | No                 | Sí  |
| Media               | 20,1               | 1,4 |
| Desviación estándar | 8,8                | 1,4 |
| Tamaño de muestra   | 8                  | 16  |
| Valor p             | 0,001              |     |

Finalmente hay una clara diferencia entre el nivel de CO exhalado entre los pacientes que dejaron de fumar versus los que no dejaron de fumar. El nivel medio

exhalado de CO entre los pacientes que dejaron de fumar es de 1.4, compatible con cesación de fumado.

## CAPÍTULO 5 DISCUSIÓN

La cesación de fumado es una excelente estrategia, desde punto de vista terapéutico y preventivo a nivel de salud pública. Las estadísticas muestran que la minoría de los pacientes costarricenses que desean dejar de fumar se les ofrece terapia farmacológica para ayudar a la cesación(4). Sin embargo a los pacientes que buscan un programa de cesación de fumado en la Caja Costarricense de Seguridad Social se les puede ofrecer Vareniclina si no se encuentra una contraindicación, que nuestro sistema de salud ofrece desde el 2015. Se les ofrece, en general, si tienen un perfil de dependencia al menos moderada a la nicotina y no muestran datos de un trastorno depresivo mayor descompensado. En general, la mayoría de los pacientes tenían un perfil de dependencia elevado (un único paciente tenía baja dependencia) y la mayoría no reportaban datos de depresión severa (únicamente tres tenían datos de depresión severa según el Inventario de Depresión de Beck).

A aquellos pacientes que se les ofreció y completaron 12 semanas de tratamiento con Vareniclina y completaron el programa de cesación de fumado entre octubre 2015 y junio 2018 un 32.7% de pacientes lograron dejar de fumar y reportar abstinencia sostenida, corroborado con niveles exhalados de monóxido de carbono.

Hubo un alto número de pacientes a los cuales no se les pudo recolectar la información a los 9 a 12 meses de inicio de cesación para valorar si permanecían abstinentes. Este número de pacientes correspondió a un 47.3% de los pacientes. Con el estudio presente, no es posible determinar si la mayoría de estos pacientes a los cuales no se les pudo recolectar los datos recayeron o no, por lo que no es posible determinar si este 32.7% está sub o sobreestimado.

Sin embargo, si se compara este 32.7% de pacientes que sí reportan abstinencia de fumado entre los 9 a 12 meses de haber iniciado el tratamiento con Vareniclina , corroborado con los niveles exhalados de CO, con otras cifras reportadas en estudios clínicos aleatorizados , este porcentaje es superior.

Uno de los estudios pivotes de Vareniclina previamente citado(22) , un estudio clínico versus placebo, reportó una tasa de cesación de fumado a las 52 semanas de

22.4% con la dosis de 1.0 mg dos veces al día. En el estudio de Vareniclina versus terapia de sustitución nicotínica como el parche(23) reportó un 26.1% de tasa de cesación de fumado a la semana 52. Como última comparación , en los dos estudios(24,25) más importantes aleatorizados controlados de Vareniclina, en los cuales se comparó versus Bupropión y placebo se reportó una tasa de 21.9 y 23% de cesación de fumado a las 52 semanas.

En todos estos estudios se realizó algún tipo de intervención no farmacológica, como por ejemplo en los estudios versus bupropión(24,25) se le realizaba una corta (de menos de 10 minutos) consejería con respecto a la cesación de fumado al igual que una llamada telefónica al tercer día de cesación de fumado(25).

Aún si estudios han demostrado que la terapia grupal es más eficaz que la terapia individual u otros métodos menos intensivos(18), no se ha podido demostrar que al agregar la terapia grupal al tratamiento farmacológico versus no agregarla esta combinación es más eficaz(18). Por lo que no se podría asegurar que este estudio reporta un porcentaje más alto de cesación de fumado a los 12 meses debido a una terapia no farmacológica más intensa.

No hay evidencia suficiente para comparar la terapia grupal con la terapia individual intensiva(18). Por lo tanto es también aceptable que los pacientes de la clínica de cesación de fumado se les provea tratamiento farmacológico si no acuden al grupo de cesación de fumado pero únicamente acuden a citas individuales si por algún motivo no pueden acudir a la terapia grupal.

La vareniclina es un medicamento eficaz manteniendo abstinencia a los 12 meses en cesación de fumado, pero además como agonista parcial es útil reduciendo síntomas de abstinencia(22). Si se compara el puntaje medio obtenido en el cuestionario de Fagerstrom de los principales estudios de Vareniclina ronda entre 5 y 6, con valores más cercanos a 5(22-25), en general se considera que estos pacientes tienen una dependencia moderada a la nicotina. En este estudio los pacientes, en promedio, tenían un nivel de dependencia levemente más elevado versus aquellos pacientes reportados en este estudio. Se obtuvo un puntaje promedio de 7.4 en el cuestionario

de Fagerstrom, que también significaría al menos un nivel de dependencia moderado.

La mayoría de los pacientes, como grupo, tenía una dependencia alta a la nicotina, con un 52.7% de los pacientes con dependencia alta. Si bien es cierto este medicamento está aprobado como primera línea para pacientes con dependencia a la nicotina, como lo especifica la guía europea(15) , es probable que sea más eficaz en pacientes con altos niveles de dependencia ya que además es útil en disminuir síntomas de abstinencia y deseos de volver a fumar. Por lo que es probable que el porcentaje más alto reportado en este estudio tenga relación con un grado más alto de dependencia a la nicotina.

Sin embargo al valorar si la cesación de fumado fue más probable en los pacientes con dependencia baja o moderada versus pacientes con dependencia alta no se encontró una superioridad estadísticamente significativa. No solo no se encontró esta relación, si no en el grupo de pacientes con cesación de fumado comprobada al final del estudio fueron más pacientes con dependencia baja o moderada, 10 pacientes versus 8 pacientes con dependencia alta.

En los estudios pivotes versus bupropión(24,25) excluían varias comorbilidades presentes en el estudio como: diabetes mellitus que requiriera tratamiento como hipoglicemiente oral o insulina, EPOC, hipertensión no controlada. En el presente estudio, un alto porcentaje de los pacientes, 41.8% tenía hipertensión y un 20% de los pacientes tenía diabetes mellitus. El estudio prueba cómo este medicamento también puede ser útil en cesación de fumado para pacientes con comorbilidades.

La población probablemente tiene más comorbilidades porque además es una población más añosa. El promedio de edad de los estudios pivotes de Vareniclina ronda entre los 40-45 años(22,24,25). En este estudio, un 70.9% de los pacientes tenía entre 50 a 69 años. Es probable que esto explique el porqué esta población presentaba porcentualmente más comorbilidades.

Se pretendía valorar si la cesación de fumado era más probable según el perfil de comorbilidades presentes, un objetivo específico planteado principalmente por que



los estudios principales de Vareniclina eran en sujetos relativamente sanos con pocas comorbilidades o comorbilidades poco significativas. Del total de pacientes que dejaron de fumar fue exactamente el mismo número de pacientes los que tenían 2 o más comorbilidades versus aquellos que no tenían o tenían únicamente una comorbilidad. La investigación muestra como aún en una población heterogénea y con comorbilidades, la mayoría de los pacientes tenía al menos 1 comorbilidad (41.8%), la cesación de fumado es exitosa.

Al valorar la función pulmonar de los pacientes, se observó como la mayoría de los pacientes tenía función pulmonar, juzgando por FEV<sub>1</sub> y FEV<sub>1</sub>/FVC, dentro de límites normales. La FEV<sub>1</sub> media fue de 89% con 2.65L y la relación FEV<sub>1</sub>/FVC promedio fue de 0.75, parámetros que indican función pulmonar normal. Desde el punto de vista de función pulmonar, este estudio sugiere que la mayoría de los pacientes que tomaron Vareniclina aún no padecían de patología pulmonar y por ende se estaba instaurando la cesación de fumado de forma preventiva y no terapéutica.

Con respecto a las comorbilidades, se observa como la minoría de pacientes padecían de enfermedades respiratorias. Únicamente un 10.9% de los pacientes tenían EPOC y un único paciente (1.8%) padecía de asma. Es importante recordar que en ese 10.9% de los pacientes, la cesación de fumado no era únicamente una estrategia preventiva, pero además terapéutica. Ningún paciente del estudio tenía patología intersticial difusa asociada al tabaquismo. Este perfil de comorbilidades reportadas es congruente con los valores obtenidos de función pulmonar, que en su mayoría estaba normal.

La mayoría de los pacientes, 85.5%, tenía bajos datos de depresión o sin datos de depresión según el inventario de Depresión de Beck corroborado por el hecho de que solo un 5.5% de los pacientes reportaba como comorbilidad trastorno depresivo mayor. Esto probablemente se explica porque la Vareniclina ha sido asociada a eventos y síntomas neuropsiquiátricos(15) como el insomnio, ansiedad, depresión, eventos suicidas y pesadillas y como tal no es utilizado si hay un trastorno depresivo mayor no controlado.

Sin embargo se ha estudiado el uso de este medicamento en pacientes con trastorno depresivo mayor previo o estable con tratamiento(30), demostrándose que es eficaz en pacientes con depresión (una abstinencia a 52 semanas de un 20.3%, porcentaje similar a otros estudios). No solo fue eficaz, si no también fue seguro. Se demostró que no hubo diferencias en ideación suicida, cambios de comportamiento o empeoramiento de depresión o ansiedad(30) entre el grupo placebo y el grupo que tomaba vareniclina.

La FDA sí aclaró que los pacientes con Vareniclina deben tener un monitoreo cercano de cambios en el ánimo o comportamiento anómalo(15). Por lo que sí se debe tener precaución, pero es seguro y se puede recetar el medicamento aún en pacientes con datos de depresión moderada y severa, que correspondieron a un 14.6% de los pacientes del estudio.

La Vareniclina es un medicamento bien tolerado y seguro con muy pocas contraindicaciones(15): solo el embarazo o lactancia, ser menor de edad e hipersensibilidad a la Vareniclina o un excipiente de la Vareniclina. Es un medicamento cuyo principal efecto adverso es la náusea(15,22). Sin embargo este síntoma se presenta principalmente al inicio del tratamiento. En este estudio no se recogieron efectos adversos durante el mismo, sin embargo hubo un único paciente de 55 que no completó el tratamiento. No se encontró durante la recolección de información ningún evento mayor neuropsiquiátrico.

En los estudios pivotes de Vareniclina hubo una tasa de abandono de tratamiento con Vareniclina de un 8.6%(24) y 10.5%(25). En este, hubo un único paciente, representando un 1.8%, que abandonó el tratamiento. Impresiona que no resta importancia al estudio no haber documentado efectos adversos del medicamento ya que hubo una muy baja tasa de abandono de tratamiento, mucho más baja que la reportada a nivel mundial.

Una fortaleza que tiene el estudio, es que se corroboró con niveles exhalados de CO la abstinencia al cigarro. Como es de esperar, la media de CO en pacientes que reportaron cesación de fumado se encuentra por debajo de 4 ppm, compatible con

abstinencia. Esto permite comparar el resultado del estudio con otros estudios aleatorizados internacionales, que utilizaron el nivel exhalado de CO para comprobar abstinencia.

## CAPÍTULO 6 CONCLUSIONES

Con base en este estudio retrospectivo que pretendía evaluar la eficacia de cesación de fumado en los pacientes a los que se les recetó Vareniclina en la Clínica de Cesación de Fumado del Hospital San Juan de Dios de octubre 2015 a junio 2018 se puede concluir la siguiente información:

- La vareniclina es también eficaz en nuestra población costarricense como terapia farmacológica para la cesación de fumado, ya que se reporta una tasa de abstinencia de cesación de fumado de un 32.7% a los 9 a 12 meses tras iniciado el tratamiento. Dicho porcentaje es más elevado que el que reporta la mayoría de estudios clínicos aleatorizados de Vareniclina.
- Un alto porcentaje de pacientes que participa en la clínica de cesación de fumado y que completa 12 semanas de Vareniclina no continua acudiendo a sus citas de control médico de cesación de fumado, no se pudo obtener información de abstinencia a los 9 a 12 meses de iniciado el tratamiento del 47.3% de los pacientes.
- Independientemente del grado de dependencia a la nicotina, evaluado por el cuestionario de Fagerstrom, tanto pacientes con dependencia baja-moderada, como pacientes con dependencia alta, la Vareniclina es eficaz como terapia farmacológica para la cesación de fumado.
- La mayoría de los pacientes, según este estudio y desde punto de vista de función pulmonar, está recibiendo terapia farmacológica para la cesación de fumado de forma preventiva y no terapéutica, ya que se encontró una baja frecuencia de comorbilidad respiratoria, 10.9% EPOC y 1.8% asma y función pulmonar en su mayoría normal.
- Según este estudio, la población principalmente tratada farmacológicamente con Vareniclina para la cesación de fumado es una población más añosa, con más comorbilidades y con función pulmonar normal.
- Pese a que enfermedades neuropsiquiátricas no son una contraindicación para el tratamiento farmacológico con Vareniclina, una minoría de los

pacientes, tanto por comorbilidades reportadas como por el Inventario de Depresión de Beck II, padecía de trastorno depresivo mayor.

- La población costarricense tratada con Vareniclina, según este estudio, tolera adecuadamente el tratamiento y pese a efectos adversos, que no fueron documentados en este estudio, impresiona que no son lo suficientemente significativos como para suspender el tratamiento.

## **CAPÍTULO 7 RECOMENDACIONES**

Con base en este trabajo se pueden realizar las siguientes recomendaciones a la Institución con respecto al uso de Varenicilina en los programas de cesación de fumado:

- Educar a la población costarricense tabaquista con respecto a la cesación de fumado e informar que el uso combinado de Varenicilina con terapia grupal en los programas de cesación de fumado son eficaces para la cesación de fumado y bien tolerados
- Fomentar al paciente que participa en la clínica de cesación a completar con las citas de seguimiento tras participar en la clínica de cesación de fumado y completar al menos un seguimiento de un año tras iniciado el tratamiento
- Educar a la población médica costarricense con respecto a la cesación de fumado e insistir en referir a los pacientes independientemente del grupo etario y perfil de comorbilidades ya que es este programa es eficaz en nuestra población

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chandler MA, Rennard SI. Smoking Cessation. *Chest*. 2010 Feb;137(2):428–35.
2. World Health Organization. WHO report on the Global Tobacco Epidemic 2019. 2019.
3. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, Rostron B, Thun M, Anderson RN, et al. 21st-Century Hazards of Smoking and Benefits of Cessation in the United States: Survey of Anesthesiology. 2013 Aug;57(4):197.
4. OMS. Global Adult Tobacco Survey: Executive Summary 2015. 2015.
5. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clinics in Chest Medicine*. 2011;32(4):605–44.
6. Hurt RD, Ebbert JO, Hays JT, McFadden DD. Preventing Lung Cancer by Treating Tobacco Dependence. *Clinics in Chest Medicine*. 2011 Dec;32(4):645–57.
7. Ministerio de Salud CR. Estadísticas sobre el Cáncer. 2012;
8. Center TTUR, Workgroup TDP, Baker T, Piper M, McCarthy D, Bolt D, et al. Time to first cigarette in the morning as an index of ability to quit smoking: Implications for nicotine dependence. *Nicotine & Tobacco Research*. 2007 Nov;9:555–70.
9. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) - Guía Española de la EPOC (GesEPOC). :57.
10. GOLD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2019 Report. 2019.
11. Ryu JH, Colby TV, Hartman TE, Vassallo R. Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review. *European Respiratory Journal*. 2001 Jan 1;17(1):122–32.
12. Konopka KE, Myers JL. A Review of Smoking-Related Interstitial Fibrosis, Respiratory Bronchiolitis, and Desquamative Interstitial Pneumonia: Overlapping Histology and Confusing Terminology. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2018 Oct;142(10):1177–81.
13. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *European Respiratory Journal*. 2006 Jun 1;27(6):1272–85.
14. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, Bailey WC, Benowitz NL, Curry SJ, et al. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. :276.
15. ENSP. ENSP Guidelines for Treating Tobacco Dependence: The comprehensive guide to the implementation of treatments and strategies to treat tobacco dependence. 2016.
16. NCCN. Smoking Cessation. 2019.
17. Cornuz J, Willi C. Nonpharmacological smoking cessation interventions in clinical practice. *European Respiratory Review*. 2008 Dec 1;17(110):187–91.

18. Stead LF, Carroll AJ, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. Cochrane Tobacco Addiction Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2017 Mar 31 [cited 2020 Feb 22]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001007.pub3>
19. Tonstad S, Rollema H. Varenicline in smoking cessation. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2010 Jun;4(3):291–9.
20. Kaur K, Kaushal S, Chopra SC. Varenicline for smoking cessation: A review of the literature. *Current Therapeutic Research*. 2009 Feb;70(1):35–54.
21. Cahill K, Stead L, Lancaster T. A Preliminary Benefit-Risk Assessment of Varenicline in Smoking Cessation: Drug Safety. 2009;32(2):119–35.
22. Oncken C, Gonzales D, Nides M, Rennard S, Watsky E, Billing CB, et al. Efficacy and Safety of the Novel Selective Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist, Varenicline, for Smoking Cessation. *ARCH INTERN MED*. 2006;166:7.
23. Aubin H-J, Bobak A, Britton JR, Oncken C, Billing CB, Gong J, et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomised open-label trial. *Thorax*. 2008 Aug 1;63(8):717–24.
24. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, et al. Varenicline, an  $\alpha_4\beta_2$  Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist, vs Sustained-Release Bupropion and Placebo for Smoking Cessation. :9.
25. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, et al. Efficacy of Varenicline, an  $\alpha_4\beta_2$  Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist, vs Placebo or Sustained-Release Bupropion for Smoking Cessation. :9.
26. Tonstad S, Tønnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR. Effect of Maintenance Therapy With Varenicline on Smoking Cessation. :8.
27. Williams KE, Reeves KR, Billing CB, Pennington AM, Gong J. A double-blind study evaluating the long-term safety of varenicline for smoking cessation. *Current Medical Research and Opinion*. 2007 Apr;23(4):793–801.
28. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, Arteaga C, Garza D, Tonstad S. Efficacy and Safety of Varenicline for Smoking Cessation in Patients With Cardiovascular Disease: A Randomized Trial. *Circulation*. 2010 Jan 19;121(2):221–9.
29. Tashkin DP, Rennard S, Hays JT, Ma W, Lawrence D, Lee TC. Effects of Varenicline on Smoking Cessation in Patients With Mild to Moderate COPD. *Chest*. 2011 Mar;139(3):591–9.
30. Anthenelli RM, Morris C, Ramey TS, Dubrava SJ, Tsilkos K, Russ C, et al. Effects of Varenicline on Smoking Cessation in Adults With Stably Treated Current or Past Major Depression: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*. 2013 Sep 17;159(6):390.
31. Nakamura M, Oshima A, Fujimoto Y, Maruyama N, Ishibashi T, Reeves KR. Efficacy and tolerability of varenicline, an  $\alpha_4\beta_2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, in a 12-



week, randomized, placebo-controlled, dose-response study with 40-week follow-up for smoking cessation in Japanese smokers. *Clinical Therapeutics*. 2007 Jun;29(6):1040–56.

32. Mould-Quevedo JF, Contreras-Hernández I. Análisis coste-efectividad de vareniclina (Champix®) frente a los parches de nicotina en el tratamiento del tabaquismo en México. *Pharmacoeconomics Spanish Research Articles*. 2009 Jan;6(1):22–32.
33. Tonnesen P, Tonstad S, Hjalmarson A, Leborgy F, van Spiegel PI, Hider A, et al. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, 1-year study of bupropion SR for smoking cessation. *Journal of Internal Medicine*. 2003 Aug;254(2):184–92.

## ANEXOS

Hoja de recolección de datos

Edad:

Sexo:

Domicilio:

Comorbilidades:

- ☐ EPOC
- ☐ Asma
- ☐ Rinitis
- ☐ Cardiopatía isquémica
- ☐ Hipertensión arterial
- ☐ Trastorno de Depresión Mayor
- ☐ Etilismo
- ☐ Otro: \_\_\_\_\_

|                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| Puntaje de cuestionario de Fagerstrom |  |
| Inventario de Depresión de Beck II    |  |
| Nivel exhalado de CO en última cita   |  |

Espirometría

|                        |  |
|------------------------|--|
| FEV <sub>1</sub>       |  |
| FVC                    |  |
| FEV <sub>1</sub> / FVC |  |